MIGRENA ÎN CURSUL VIEŢII REPRODUCTIVE – PROFIL CLINIC

Adina Roceanu[1], Corina Roman-Filip[2], V. Horhoianu[3], O. Băjenaru[1]
[1]Clinica de Neurologie, Spitalul Universitar de Urgenţă, Bucureşti
[2]Catedra de Neurologie, Universitatea „Lucian Blaga“, Sibiu
[3]Clinica de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgenţă, Bucureşti

REZUMAT

Cefaleea are o prevalenţă mai mare la femei (91%) comparativ cu sexul masculin (69%). Evenimentele neuroendocrine legate de stadiile reproductive cât şi intervenţiile hormonale, cum ar fi contracepţia orală şi terapia de substituţie hormonală, pot cauza o modificare profundă în profilul clinic al migrenei.
Cuvinte cheie: Migrena menstruală; sarcina; terapia de substituţie hormonală; menopauza

ABSTRACT

Women have a higher prevalence of headache than man (91% and 69%, respectively). Neuroendocrine events linked to reproductive stages and hormonal interventions, such as oral contraception and replacement therapy can cause a deep change in the clinical pattern of migraine.
Key words: Menstrual migraine; pregnancy; hormone replacement therapy; menopause

Literatura medicală a legat sexul feminin de migrenă, nu numai datorită predominanţei acestei afecţiuni la femei de la pubertate până la menopauză, dar şi datorită faptului că atât evenimentele neuroendocrine legate de stadiile reproductive cât şi intervenţiile hormonale, cum ar fi contracepţia orală şi terapia de substituţie hormonală, pot cauza o modificare profundă în profilul clinic al migrenei.

Cefaleea are o prevalenţă mai mare la femei (91%) comparativ cu sexul masculin (69%).

Studiile de prevalenţă a migrenei sugerează că 17% dintre femei sunt afectate comparativ cu 6% dintre bărbaţi, iar creşterea semnificativă în incidenţa migrenei la femei începe de la vârsta de 10-12 ani, când apar evenimentele tipice pentru pubertate.

Cea de a II-a Clasificare Internaţională a Cefaleelor recunoaşte ca entităţi în cadrul cefaleelor primare:

- *migrena menstruală* pură (pure menstrual migraine) – definită ca:
  - atacuri de cafelee care îndeplinesc criteriile de Migrenă fără aură
  - atacurile survin exclusiv în zilele 1 ± 2 (zilele –2 la +3) de menstruaţie la cel puţin 2 din 3 cicluri menstruale şi în nici un alt moment al ciclului menstrual
- *migrena legată de menstră* (mentrually-related migraine) – definită ca:
  - atacuri de cafelee care îndeplinesc criteriile de Migrenă fără aură
  - atacurile survin în zilele 1 ± 2 (zilele –2 la +3) de menstruaţie la cel puţin 2 din 3 cicluri menstruale şi adiţional în alte moment al ciclului menstrual.

Până la 69% dintre femeile migrenoase raportează apariţia migrenei legate de menstră, dar numai la 5-8% dintre femei apare migrena menstruală pură. Există şi raportări anecdotice de „migrenă ovulatorie“ la care apare exacerbarea cefaleei asociată cu ovulaţia.

Prevalenţa *migrenei menstruale* este foarte variabilă datorită lipsei criteriilor unice de definiţie. Aceasta se datorează faptului că legătura dintre ciclul menstrual şi migrenă nu este limitată la menstruaţie, iar mecanismele probabile care declanşează cefaleele legate de profilul hormonal sunt variabile în funcţie de complexitatea controlului neuroendocrin al funcţiei reproductive. În plus, prezenţa afecţiunilor legate de menstră, cum ar fi afecţiunea disforică de fază luteală tardivă şi dismenoreea, complică în plus tabloul clinic.

Există o importantă comorbiditate între *migrena şi sindromul premenstrual*, ceea ce determină apariţia unui tablou clinic heterogen. Nappi RE consideră că principalele simptome premenstruale legate de migrenă sunt: modificările de comportament, tulburările de concentrare, oscilaţiile dispoziţiei, depresia, anxietatea, starea de veghe, durerea, simptome neurovegetative, retenţia hidrosalină.

Atacurile de migrenă menstruală sunt similare cu cele de migrenă fără aură, dar au tendinţa de a dura mai mult şi de a fi mai rezistente la tratament, comparativ cu atacurile non-menstruale.

Mulţi clinicieni au impresia că atacurile de migrenă legate de menstră sunt mai severe, durează mai mult

şi sunt refractare atât la tratamentul acut cât şi la cel profilactic. Recent s-a confirmat faptul că atacurile perimenstruale din cadrul migrenei legată de menstră sunt mai lungi şi mai puţin responsive la tratamentul acut comparativ cu atacurile nonmenstruale.

După ce a colectat datele din jurnalele a 155 femei cu un total de 693 cicluri menstruale, într-un studiu publicat în 2004 EA MacGregor raportează prevalenţa migrenei în fiecare zi a ciclului menstrual şi comparativ cu alte momente ale ciclului menstrual a observat că:

- migrena are un risc de 1,7 ori mai mare de apariţie în timpul primelor 2 zile înainte de mentruaţie şi un risc de 2,1 ori mai mare de a fi severă în această perioadă
- migrena are un risc de 2,5 ori mai mare de apariţie în timpul primelor 3 zile de mentruaţie şi un risc de 3,4 ori mai mare de a fi severă în această perioadă.

Severitatea migrenei precipitată de menstră poate ajunge până la *status migrenos menstrual* caracterizat printr-o cefalee severă, persistentă care durează pentru mai mult de 72 ore, asociată frecvent cu greaţă şi vomă intratabile, cu răspuns slab la analgezice.

Observaţia că este necesară o perioadă de câteva zile de de expunere la niveluri crescute de estrogen înainte ca scăderea abruptă a nivelului de estrogen să determine apariţia migrenei – explică foarte bine aşazisa migrenă menstruală *adevărată*, dar nu oferă explicaţia de ce femeile sunt susceptibile să dezvolte migrenă în toată perioada ciclului menstrual, pre-, post-menstrual şi la momentul ovulaţiei.

În ceea ce priveşte *migrena şi sarcina*, un studiu prospectiv recent a arătat că migrena se ameliorează în 46,8 % din cazuri în primul trimestru, în 83,0% în timpul celui de al 2-lea şi în 87,2% în timpul celui de al treilea; prezentând o remisiune completă în 10,66% dintre cazuri în primul trimestru, în 53,2% în cel de al 2-lea trimestru şi respectiv în 78,7% dintre femei în cel de al treilea trimestru.

Migrena a reapărut în timpul primei săptămâni după naştere la 34,0% dintre femei şi la 55,3% din cazuri în prima lună postpartum.

Au fost identificaţi anumiţi *factori de risc legaţi de lipsa de îmbunătăţire a migrenei în timpul sarcinii* cum ar fi:

- prezenţa migrenei menstruale înainte de sarcină,
- hiperemeza în cel de al 2-lea trimestru de sarcină şi
- cursul patologic al sarcinii.

Alimentaţia artificială a noului născut a fost asociată cu recurenţa precoce a migrenei în puerperium.

Cea de a 2-a Clasificare Internaţională a Cefaleelor codifică faptul că migrena sau alte cefalee pot creşte ca frecvenţă sau pot apărea de novo în timpul *folosirii regulate a hormonilor exogeni,* utilizaţi în mod tipic pentru contracepţie sau pentru terapie de substituţie hormonală.

În cadrul cefaleelor *atribuite* (secundare) o categorie o reprezintă cefaleele atribuite *utilizării unei substanţe exogene sau sevrajului acesteia* în care sunt descrise:

1. *Cefaleea indusă de folosirea acută sau expunerea la substanţe*
2. *Cefaleea de abuz medicamentos*
3. *Cefaleea ca efect advers atribuită medicaţiei cronice* – o formă particulară a acesteia fiind *cefaleea indusă de hormoni exogeni,* cu următoarele criterii de diagnostic:
   A. Cefaleea sau migrena corespunde criteriilor C şi D
   B. Folosirea regulată a hormonilor exogeni
   C. Cefaleea sau migrena s-a dezvoltat ori s-a agravat semnificativ în 3 luni de la începutul administrării de hormoni exogeni
   D. Cefaleea se remite ori revine la modelul precedent în 3 luni după excluderea hormonilor exogeni
4. *Cefaleea de sevraj* – o formă particulară a acesteia fiind *cefaleea de sevraj la estrogeni,* cu următoarele criterii de diagnostic:
   A. Cefaleea sau migrena care corespunde criteriilor C şi D
   B. Utilizarea zilnică a estrogenilor pentru ≥ 3 săptămâni care este întreruptă
   C. Cefaleea sau migrena apare în primele 5 zile după ultima utilizare a estrogenilor
   D. Cefaleea sau migrena se remite în 3 zile

Sunt raportate rezultate contradictorii privind folosirea preparatelor hormonale şi migrena în funcţie de tipul de clinică care culege datele (centre de cefalee sau clinici de ginecologie) şi în funcţie de multitudinea de combinaţii farmacologice folosite, a proprietăţilor lor biochimice, a dozelor şi a căilor de administrare.

Într-o clinică de ginecologie cefaleea este cel mai fecvent efect advers al contraceptivelor orale, dar numai studii din clinicile de neurologie sau din clinicile specializate de cefalee pot documenta în mod clar o creştere a incidenţei şi severităţii migrenei la femeile care folosesc contraceptivele orale şi sunt diagnosticate ca migrenoase.

În mod particular, apare o tendinţă de creştere a incidenţei atacurilor migrenoase în timpul perioadei fără medicaţie (drug free) a ciclului menstrual, dar şi hormonii pot contribui la apariţia simptomatologiei neurologice.

MacGregor descrie asocierea între scăderea abruptă a nivelului plasmatic de estrogen şi apariţia atacurilor de migrenă fără aură, dar şi asocierea între nivelurile înalte estrogenice şi apariţia migrenei cu aură.

Sunt încă necunoscute mecanismele prin care manipularea steroizilor gonadali influenţează migrena, dar scăderea abruptă a nivelului plasmatic de estrogeni înainte de menstruaţie este un factor critic bine cunoscut care explică de ce de ce femeile suferă în special *în săptămâna fără medicaţie contraceptivă*.

Cefalee legate de scăderea nivelului de estrogen pot fi concomitente cu alte atacuri de cefalee în perioada în care femeia îşi administrează contraceptivul, susţinând ipoteza că strategiile de tratament trebuie să aibă ca obiectiv nu numai prevenirea scăderii nivelului plasmatic de estrogeni la momentul menstruaţiei, dar şi *prevenirea fluctuaţiilor importante ale nivelurilor de estrogen endogen de-a lungul întregului ciclu menstrual*.

Pe de altă parte, atunci când se prescrie un contraceptiv sau altă suplimentare hormonală, trebuie avută în vedere noţiunea că folosirea contraceptivelor orale şi migrena pot interacţiona determinând predispoziţia femeii tinere la apariţia accidentelor vasculare ischemice. Trebuie aleasă cea mai joasă doză eficientă de strogeni sintetici şi trebuie oprit tratamentul dacă migrena îşi schimbă caracterele din migrenă fără aură devenind migrenă cu aură.

Mai multe studii epidemiologice populaţionale au constatat un vârf al prevalenţei migrenei în decada de 40-50 ani şi o scădere abruptă după această vârstă. *Menopauza contribuie la ameliorarea migrenei, dar poate avea o influenţă negativă asupra evoluţiei cefaleei de tip tensional*.

Într-adevăr, s-a raportat folosirea mai mare a preparatelor antimigrenoase la cele care folosesc estrogeni (users) comparativ cu femeile care nu folosesc estrogeni (non-users) şi de asemenea într-un studiu transversal recent s-a observat că terapia de substituţie hormonală folosită actual a fost asociată cu rate mai înalte de cefalee migrenoasă comparativ cu lotul care nu a folosit terapia de substituţie. Foarte puţine studii prospective sunt disponibile privind folosirea terapiei de substituţie hormonală la pacientele cu cefalee în timpul menopauzei.

Terapia de substituţie hormonală convenţională cu estrogeni şi progesteron (EPT) administrată la femeile postmenopauză într-un regim continuu secvenţial afectează semnificativ cursul migrenei, dar nu şi pe cel al cefaleei de tip tensional episodică.

Într-adevăr, folosirea orală a estrogenilor conjugaţi (0,625 mg/zi) plus progestin medroxy-progesteron acetat (MAP 10 mg/zi pentru 14 zile) exercită un efect negativ asupra frecvenţei atacurilor, a numărului de zile de cefalee şi asupra consumului de analgezice, în timp ce parametrii migrenei rămân stabili la pacientele tratate cu estradiol transdermal (50 mcg) plus MAP.

În plus, diferitele fome orale de terapie de substituţie hormonală convenţională cu estrogeni şi progesteron (EPT) înrăutăţesc semnificativ zilele cu migrenă şi consumul de analgezice, dar EPT a fost mai puţin invazivă când a fost administrată într-un regim continuu combinat pentru a evita fluctuaţiile hormonale şi sângerările aşteptate.

Foarte recent, *tibolone*, un steroid tisular selectiv, cu proprietăţi estrogenice, progesteronice şi androgenice, care reprezintă o obţiune pentru terapia hormonală pentru ameliorarea simptomelor de climateriu, fără să stimuleze ţesutul endometrial – prezintă unele beneficii în tratamentul cefaleei primare din timpul menopauzei, reducând semnificativ numărul de ore în care intensitatea durerii împiedică efectuarea activităţilor zilnice şi reducând numărul de analgezice consumate.

Având în vedere cele expuse, decizia de administrare a terapiei hormonale la femeile migrenoase necesită o evaluare atentă în ceea ce priveşte calea de administrare, schema de tratament, doza şi natura biochimică a componentelor hormonale.

BIBLIOGRAFIE

1. **Headache Classification Subcommitte of the International Headache Society –** The International Classification of Headache Disorders, 2th Edition. *Cephalalgia* 2004, 24 (Suppl.1): 1-150.
2. **MacGreogor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A –** Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology,* 2006 Sep 13.
3. **MacGregor EA –** Migraine and the menopause. *J Br Menopause Soc*, 2006, Sep; 12 (3): 104-108.
4. **MacGregor EA –** Female sex hormones and migraie. *Rev Neurol (Paris),* 2005 Jul; 161(6-7): 677-678.
5. **MacGregor EA, Hackshaw A –** Prevalence of migraine on each day otf the natural menstrual cycle, *Neurology,* 2004 Jul 27; 63(2): 202-203.
6. **MacGregor EA, Hackshaw –** Prevention of migraine in the pill-freee interval of combined oral contraceptoves: a double-blind, placebo-controlled pilot study using natural oestrogensupplements. *J Fam Plann Reprod health Care,* 2002 Jan; 28(1): 27-31.
7. **MacGregor EA –** *Migraine in Woman*, Martin Dunitz, 1999.
8. **Nappi RE, Sances G, Sommacal A, Detaddei S, Facchineti F, Cristina S, Polatti F, Nappi G –** Different effects of tibolone and low-dose EPT (estrogen-progestogen therapy) in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause*, 2006 Sep-Oct; 13(5): 818-825.
9. **Peatfield R, Dodick DW –** Headaches, second edition, 2003, Health Press, Oxford, UK
10. **Rapoport A, Sheftel F, Tepper S –** Conquering headache, Third Rvised Edition, 2001, *Empowering Press*.
11. **Roceanu A, Băjenaru O –** Diagnosticul şi tratamentul cefaleelor, 2005, Amaltea, Bucureşti.
12. **Ropper AH, Brown RH –** Adams and Victor's Priciples of Neurology, 2005, *McGraw-Hill*.
13. **Samuels MA –** Manual of Neurologic Therapeutcs, seventh edition, 2004, Lippincott Williams & Wilkins.
14. **Silberstein D Stephen, Lipton B Richard, Goadsby J Peter –** *Headache in clinical practice*, Isis Medical Media Ltd., Oxford, UK, 1998.